

Informe de Posición de la SEHH

Epcoritamab (TEPKINLY®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico

INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el subtipo más común de linfoma, constituye el 30-40 % de todos los linfomas no Hodgkin (LNH). Se trata de una enfermedad clínicamente agresiva y biológicamente heterogénea. La mediana de edad al diagnóstico es de 65-70 años. La inmunoterapia con seis a ocho ciclos de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) ha sido el estándar de tratamiento de primera línea durante los últimos 25 años (1), con el que se cura más del 60 % de los pacientes. Desde principios de la década de 2000, se han probado diferentes estrategias de tratamiento para mejorar los resultados obtenidos con R-CHOP, sin éxito (2-5). Sin embargo, en un reciente ensayo de fase III, el régimen polatuzumab vedotin-R-CHP (un R-CHOP modificado en el que la vincristina se reemplaza por polatuzumab vedotin, un conjugado anticuerpo-fármaco anti-CD79b), demostró una mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con el R-CHOP estándar (76,7 % frente a 70,2 % a los 2 años, hazard ratio 0,73), sin aumentar la toxicidad, aunque la supervivencia global (SG) no mejoró significativamente (6). Esta combinación fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), pero de momento no tiene precio de reembolso en la sanidad pública española.

La terapia estándar de segunda línea para pacientes que recaen o son refractarios (R/R) a la primera línea, ha sido la inmunoterapia de rescate, seguida, en los pacientes en los que se demostraba quimiosensibilidad, de una consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) (7). Este es un tratamiento potencialmente curativo, sin embargo, sólo los pacientes jóvenes, con buen estado general y sin comorbilidades se podían beneficiar de esta estrategia. Además, como se muestra en el estudio SCHOLAR-1, los pacientes con enfermedad refractaria primaria o en recaída dentro de los 12 meses

posteriores al tratamiento de primera línea, obtienen malos resultados incluso con esta terapia intensiva, con una tasa de respuesta global (RG) del 26 %, una tasa de remisión completa (RC) del 7 %, y una mediana de SG de 6,3 meses (8).

La terapia celular tipo CAR-T (células T con receptor quimérico del antígeno CD19) ha cambiado el panorama terapéutico de los pacientes con LDCBG R/R. Por una parte, hay tres productos CAR-T: axicabtagene ciloleucel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel) y lisocabtagene maraleucel (liso-cel), que han demostrado una alta eficacia en el tratamiento de LDCBG R/R después de dos o más líneas de terapia sistémica (9,10,11). Los datos más actualizados con axi-cel demuestran una tasa de SG a 5 años del 42,6 %, sin nuevos eventos adversos graves ni muertes después de un seguimiento adicional (12). Las células CAR-T también han demostrado una alta eficacia como tratamiento de segunda línea en pacientes con LDCBG de alto riesgo (refractarios o en recaída temprana durante los primeros 12 meses después de finalizar el tratamiento de primera línea) (13,14,15). En 2 ensayos fase III, axi-cel y liso-cel mostraron una mejora en la supervivencia libre de evento (SLE) en comparación con el TAPH (14,15). La terapia CAR-T tiene dos problemas fundamentales, el tiempo y la complejidad de su producción, y unos efectos secundarios complejos de manejar, como el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y la neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS), que hacen que no se puedan utilizar en todos los centros y que no sean accesibles a todos los pacientes. Actualmente la terapia CAR-T está aprobada por la EMA después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en todos los pacientes, y también en segunda línea para los pacientes de alto riesgo. En España ya estamos utilizando ya la terapia CAR-T después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, y recientemente se ha aprobado su uso en la indicación de segunda línea en pacientes de alto riesgo.

En los últimos años se han aprobado otras estrategias terapéuticas para pacientes con LDCBG R/R que no son buenos candidatos ni para TAPH ni para terapia CAR-T. Por una parte, la combinación de tafasitamab (anticuerpo monoclonal desnudo anti-CD19) y lenalidomida (16), y la combinación de polatuzumab vedotin (anticuerpo monoclonal conjugado anti CD79b) con bendamustina y rituximab (17), se utilizan en segunda línea o

posteriores. El loncastuximab tesirina, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a CD19 conjugado con una toxina dímera de pirrolobenzodiazepina (18), se ha aprobado por la EMA para pacientes después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, y aún no tiene precio de reembolso en España. A todo esto, hay que añadir la aprobación por parte de la EMA de dos anticuerpos biespecíficos (Ac Bs) para pacientes con LDCBG R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico: glofitamab y epcoritamab. El glofitamab es un AcBs de longitud completa con una configuración 2:1 con bivalencia para CD20 en células B y monovalencia para CD3 en células T. En el ensayo pivotal de fase 2 (19), 154 pacientes con LDCBG R/R recibieron tratamiento con glofitamab intravenoso en monoterapia durante 12 ciclos en total (tratamiento recortado de duración fija). La mediana de líneas de tratamiento previas de estos pacientes era de 3, 90 (58 %) pacientes eran refractarios primarios y 46 (30 %) habían fracasado en la terapia con CAR-T. Tras una mediana de seguimiento de 12,6 meses, el 39 % logró RC. Los resultados fueron consistentes entre los 52 pacientes que habían recibido previamente terapia CAR-T (el 35 % de los cuales lograron RC). La SLP a 12 meses fue del 37 %. La interrupción del tratamiento con glofitamab debido a eventos adversos se produjo en el 9 % de los pacientes. El evento adverso más común fue el SLC en el 63 % de los pacientes (SLC de grado 3 o superior en el 4 %). Los eventos neurológicos de grado 3 o superior aparecieron en el 3 % de los pacientes.

El epcoritamab es el otro AcBs que se ha aprobado por la EMA en monoterapia para pacientes con LDCBG R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, a raíz de los resultados del estudio pivotal (20). La indicación es la misma que la terapia CAR-T (si no se ha usado en segunda línea), el glofitamab, y el loncastuximab. Es importante destacar que no hay comparación directa entre estos tratamientos. Por tanto, la elección entre las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

En la figura 1 se muestra el algoritmo actualizado del tratamiento del LDCBG R/R (21).

EPCORITAMAB

Epcoritamab es un AcBs IgG1 humanizado, de longitud completa, que se une a un epítipo extracelular específico de CD20 en las células B neoplásicas y a CD3 en las células T. La actividad de epcoritamab induce la activación de las células T y la eliminación mediada por células T de las células que expresan CD20. La región Fc de epcoritamab está silenciada para prevenir mecanismos inmunoefectores independientes de la diana, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad celular dependiente del complemento, y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos.

Farmacología

Farmacodinámica

Epcoritamab indujo la depleción rápida y mantenida de las células B circulantes (definida como recuentos de células B CD19 <10 células/ μ l en los sujetos con células B detectables al principio del tratamiento). Un 21 % de los sujetos (n=33) presentaba células B circulantes detectables al comienzo del tratamiento. Se observó una reducción transitoria de las células T circulantes inmediatamente después de cada dosis del ciclo 1, seguida por la expansión de células T en los ciclos posteriores.

Tras la administración subcutánea de epcoritamab, se produjeron elevaciones transitorias y moderadas de los niveles circulantes de determinadas citoquinas (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 e IL-10), mayoritariamente tras la primera dosis completa (48 mg), con picos en el nivel entre 1 y 4 días después de la dosis. Los niveles de citoquinas volvieron a su estado basal antes de la siguiente dosis completa, sin embargo, tras el Ciclo 1 se pudieron observar también citoquinas elevadas.

Farmacocinética

La farmacocinética de la población tras la administración subcutánea de epcoritamab se ha descrito mediante un modelo bicompartimental con absorción subcutánea de primer orden y eliminación del fármaco mediada por la diana. Se observó y caracterizó una variabilidad

farmacocinética de moderada a alta para epcoritamab, que se refleja en una variabilidad interindividual con un rango entre el 25,7 % y el 137,5 %.

Los picos de concentración se produjeron alrededor de los 3-4 días en pacientes con LBCG recibiendo la dosis completa de 48 mg.

La ruta metabólica de epcoritamab no se ha estudiado directamente. Como otros agentes terapéuticos proteicos, se prevé que epcoritamab se degrade en péptidos pequeños y aminoácidos a través de rutas catabólicas.

Se prevé que epcoritamab experimente aclaramiento mediado por la diana saturable. La semivida de epcoritamab depende de la concentración. La media geométrica de la semivida derivada de modelo PK de la dosis completa de epcoritamab (48 mg) es de un rango entre 22 y 25 días en función de la frecuencia de administración.

Poblaciones especiales

No se han observado efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de epcoritamab en función de la edad (20 a 89 años), sexo, raza o grupo étnico (blancos, asiáticos y otros), insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina CLcr \geq 30 ml/min a CLcr $<$ 90 ml/min) e insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \geq LSN y AST $>$ LSN o bilirrubina total de 1 a 1,5 veces LSN y cualquier AST) después de tener en cuenta las diferencias en peso corporal. No se ha estudiado a ningún paciente con enfermedad renal en fase terminal (CLcr $<$ 30 ml/min) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $>$ 3 veces LSN y cualquier AST). Los datos con insuficiencia hepática moderado son muy limitados (bilirrubina total $>$ 1,5 a 3 veces LSN y cualquier AST, N = 1). En consecuencia, se desconoce la farmacocinética de epcoritamab en estas poblaciones.

Como otras proteínas terapéuticas, el peso corporal (39 a 144 kg) tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de epcoritamab. Sobre la base del análisis de exposición- respuesta y los datos clínicos, considerando las exposiciones en pacientes con bajo peso corporal (p. ej., 46 kg) o alto peso corporal (p. ej., 105 kg) y entre categorías de peso corporal ($<$ 65 kg, 65- $<$ 85, \geq 85), el efecto sobre la exposición no tiene relevancia clínica.

Diseño del estudio pivotal

El estudio pivotal (GCT3013-01) de epcoritamab es un estudio fase I/II, abierto, de varias cohortes, multicéntrico, de un solo grupo, en el que se evaluó epcoritamab como monoterapia en pacientes con linfoma B R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico (20).

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con un estado general de ECOG () 0-2, con al menos dos líneas previas de tratamiento, incluyendo al menos un antiCD20. El estudio excluyó pacientes con afectación por linfoma del sistema nervioso central (SNC), tratamiento previo con TPH alogénico o trasplante de órgano sólido, enfermedades infecciosas crónicas en curso, cualquier paciente con la inmunidad de células T deteriorada, un aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, alanina aminotransferasa >3 veces el límite superior de la normalidad, fracción de eyección cardiaca inferior al 45% y enfermedad cardiovascular de significancia clínica.

En el estudio hay una primera parte de escalado de dosis y una parte de expansión. La parte de expansión del estudio incluyó una cohorte con linfoma no Hodgkin agresivo (LNHa), una cohorte con LNH indolente (LNHi) y una cohorte con linfoma de células del manto (LCM). La cohorte pivotal LNHa estaba formada por pacientes con linfoma B de célula grande (LBCG) (N=157), incluidos pacientes con LDCBG (N=139, de los cuales 12 pacientes tenían reordenamientos de MYC, BCL2 y/o BCL6, doble/triple hit: DH/TH), con linfoma de células B de alto grado (LCBAG) (N=9), con linfoma folicular grado 3B (LF) (N=5) y pacientes con linfoma primario mediastínico de células B (LPMCB) (N=4). En la cohorte LDCBG, el 29 % de los pacientes (40/139) eran linfomas transformados desde un linfoma indolente. Los pacientes incluidos en el estudio debían haber fracasado previamente a un TAPH o no ser elegibles para TAPH autólogo, y haber recibido al menos 1 tratamiento previo con anticuerpos monoclonales anti-CD20.

La eficacia se evaluó en 157 pacientes con LBCG que habían recibido al menos una dosis de epcoritamab SC en ciclos de 4 semanas, es decir, 28 días. La monoterapia con epcoritamab se administró de la manera siguiente:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg el Día 1; 0,8 mg el Día 8; 48 mg el Día 15 y el Día 22
- Ciclos 2-3: epcoritamab 48 mg los Días 1, 8, 15 y 22
- Ciclos 4-9: epcoritamab 48 mg los Días 1 y 15
- Ciclos 10 y subsiguientes: epcoritamab 48 mg el Día 1 de cada 28 días

Los pacientes continuaron recibiendo epcoritamab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de RG determinada por los criterios de Lugano 2014 (22) y evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI).

Características de los pacientes y exposición al tratamiento

En cuanto a las características de los 157 pacientes con LBCG incluidos en el ensayo, la mediana de edad fue de 64 años (límites: 20-83), el ECOG fue 0-1 en el 97 %, la mediana de líneas previas de tratamiento fue de 3 (límites: 2-11), y 96 (61 %) tenían enfermedad refractaria primaria. Treinta y un (20%) pacientes habían recibido un TAPH previo y 61 (39%) células CAR-T.

Los pacientes recibieron una media de 5 ciclos de tratamiento (15 dosis, límites: 1-20). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 10,7 meses (intervalo: 0,3 a 18 meses). La mediana de duración de la exposición fue de 4,1 meses (intervalo: 0 a 18 meses).

Eficacia

La tasa de RG fue de 63 % (intervalo de confianza – IC 95 % 55-71), y de RC de 39 % (IC 95 % 31-47). La mediana de duración de la respuesta fue de 12 meses (IC 95 % 6,6-no alcanzada). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,4 meses (límites: 1-8,4), y hasta la RC de 2,7 meses (límites: 1,2-11)

La mediana de duración de la respuesta fue de 12 meses (IC 95 % 6,6-no alcanzada). La mediana de SLP fue de 4,4 meses (IC 95 % 3-8), y la SLP a los 6 meses fue del 44 % (IC 95 % 36-52) (Figura 2). No se alcanzó la mediana de SG. Se evaluó la enfermedad mínima residual mediante estudio de ADN circulante, de 107 pacientes estudiados, 49 (46 %), consiguieron negativizarla. Los pacientes que la negativizaron tuvieron mejor SLP.

La eficacia se mantuvo en los diferentes subgrupos de pacientes, como en los 91 pacientes con refractariedad primaria (RG 55 %) o en los 61 pacientes que habían recibido CAR-T previamente (RG 54 %).

Seguridad

La seguridad de epcoritamab fue evaluada en los 157 pacientes con LBCG R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico y se incluyeron todos los pacientes reclutados con la dosis de 48 mg y que recibieron al menos una dosis de epcoritamab.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron SLC, fiebre, astenia, neutropenia, diarrea, náuseas y reacciones en el sitio de la inyección (Tabla 1).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 57 % de los pacientes. La reacción adversa grave más frecuente (≥ 10 %) fue el SLC (50 %).

Nueve pacientes (5,7 %) experimentaron una reacción adversa mortal (incluyendo COVID en 2 pacientes, e ICAN en 1 paciente (0,6 %)).

Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la interrupción del tratamiento en 12 (7,6 %) pacientes. La interrupción del tratamiento con epcoritamab debido a neumonía ocurrió en 6 pacientes (3,6 %), infección vírica en 3 pacientes (1,8 %) y se produjo SLC, ICAN o cansancio en 1 paciente (0,6 %) cada una.

Se produjeron retrasos de dosis debidos a reacciones adversas en el 32 % de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron retrasos de dosis (≥ 3 %) fueron infecciones víricas (9,6 %), SLC (7,2 %), neutropenia (4,8 %), fiebre (3,0 %) y trombocitopenia (3,0 %).

Los efectos secundarios más relevantes se detallan a continuación:

Síndrome de liberación de citoquinas: SLC

Se produjo SLC de cualquier grado en el 50 % de los pacientes tratados con epcoritamab. La incidencia de Grado 1 fue del 32 %, de Grado 2 fue del 15 % y de Grado 3 del 2,5 %. No hubo SLC grado 4-5. Se produjo SLC recurrente en el 17 % de los pacientes.

Se produjo SLC de cualquier grado en el 6,6 % de los pacientes tras la dosis de inicial (Ciclo 1 Día 1); 13 % después de la dosis intermedia (Ciclo 1, Día 8); 44 % después de la primera dosis completa (Ciclo 1, Día 15), 4,6 % después de la segunda dosis completa (Ciclo 1 Día 22) y 2,8 % después de la tercera dosis completa (Ciclo 2 día 1) o en las dosis más tardías.

La mediana de tiempo hasta el inicio del SLC desde la dosis completa de epcoritamab más reciente administrada fue de 2 días (intervalo: 1 a 11 días). La mediana de tiempo hasta el inicio después de la primera dosis completa fue de 20,2 horas (intervalo: 0,2 a 7 días). El SLC se resolvió en el 100 % de los pacientes y la mediana de duración de los acontecimientos de SLC fue de 2 días (intervalo de 0,1 a 27 días).

Los signos y síntomas más frecuentes de SLC fueron fiebre 99 %, hipotensión 31 % e hipoxia 19 %. Otros signos y síntomas de SLC en más de dos pacientes fueron escalofríos (11 %), taquicardia (incluyendo taquicardia sinusal (9 %)), disnea (3,5 %) y cefalea (3,5 %). Se observó un aumento de las enzimas hepáticas de manera transitoria (ALT o AST > 3 x LSN) de manera concurrente con SLC en el 2,4 % de los pacientes con SLC.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras: ICANS

Se produjo ICANS en el 6,4 % de los pacientes tratados con epcoritamab; el 4,2 % experimentaron Grado 1 y el 1,2 % experimentaron Grado 2. Un paciente (0,6 %) experimentó un acontecimiento de ICANS de Grado 5 (mortal). La mediana de tiempo hasta el inicio del ICANS desde el inicio del tratamiento con epcoritamab (Ciclo 1 Día 1) fue 16,5 días (intervalo: 8 a 141 días). El ICANS se resolvió en el 90 % (9/10) de los pacientes con tratamiento de soporte. La mediana de tiempo hasta la resolución del ICANS fue de 5 días (intervalo: 1 a 9 días). En los 10 pacientes con ICANS, el inicio del ICANS fue anterior al SLC en el 20 % de los pacientes, concurrente con SLC en el 40 %, posterior al inicio del SLC en el 10 % y en ausencia de SLC en el 30 %.

Infecciones graves

Las infecciones graves más frecuentes incluyeron COVID-19 (6,6 %), neumonía por COVID-19 (4,2 %), neumonía (3,6 %), sepsis (2,4 %), infección del tracto respiratorio superior (1,8 %), bacteriemia (1,2 %) y shock séptico (1,2 %). La mediana de tiempo hasta

el inicio de la primera infección grave tras el comienzo del tratamiento con epcoritamab fue de 56 días (intervalo: 4 a 631 días), con una mediana de duración de 15 días (intervalo: 4 a 125 días). Se produjeron acontecimientos de infecciones de Grado 5 en 7 (4,2 %) pacientes.

Neutropenia

Se produjo neutropenia de cualquier grado en el 22 % de los pacientes, incluidos un 15 % de acontecimientos de Grado 3-4. La mediana de tiempo hasta el inicio del primer acontecimiento de neutropenia fue de 65 días (intervalo: 1 a 750 días), con una mediana de duración de 15 días (intervalo: 2 a 155 días). El 10 % de los pacientes con neutropenia recibió G-CSF.

Síndrome de Lisis Tumoral: SLT

Se produjo SLT en 2 (1,3 %) pacientes. Un paciente lo inició el día 14 con resolución el día 17. Los otros dos pacientes lo iniciaron el día 8 y el día 33, y ambos casos seguían en curso en el momento de la muerte. La causa de las muertes fue la progresión de la enfermedad.

Brote tumoral

El brote tumoral ocurrió en el 3 % de los pacientes, todos grados 2. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 17 días (rango de 9 a 34 días) y la mediana de duración fue de 15,5 días (rango de 1 A 50 días).

DISCUSIÓN

El estudio pivotal de tratamiento con epcoritamab a pacientes con LBCG R/R es un ensayo fase 2 sin rama comparadora. El ensayo incluye 157 pacientes, está bien diseñado, y demuestra una eficacia muy elevada incluso en pacientes sin otras alternativas terapéuticas. Las tasas de RG del 63 % y de RC del 39 % son muy altas en esta población, y cumplen con el objetivo primario del estudio. Esta alta tasa de respuestas disminuye un poco cuando se analizan subpoblaciones de muy alto riesgo, pero aun así son muy favorables. Por ejemplo, la tasa de RG en pacientes en recaída post terapia CAR-T fue del

54 %, y en los pacientes con refractariedad primaria del 55 %. El problema fundamental actualmente del ensayo es su corto seguimiento, por lo que todavía no se conoce si las respuestas van a ser duraderas. De todas formas, es remarcable que la SLP a los 6 meses fue alta, del 44 %.

Una ventaja añadida del epcoritamab es su administración por vía subcutánea, pero, por otra parte, tiene la desventaja de que se administra de forma indefinida hasta progresión o toxicidad inaceptable.

También se ha demostrado que es un producto seguro, con una toxicidad manejable. El efecto secundario más frecuente fue el SLC, en casi el 50 % de los pacientes, pero solo en 4 (2,5 %) pacientes fue grado 3 y no hubo SLC grado 4-5. Además, se puede decir que el momento de mayor riesgo es tras la infusión de la primera dosis completa (Ciclo 1, Día 15). A pesar del bajo grado, hay que conocer que estos pacientes pueden tener SLC y los equipos deben saber diagnosticarlo y manejarlo adecuadamente. El riesgo de ICANS es bajo, lo presentaron 10 (6,4 %) pacientes, todos grado 1-2 excepto en un paciente, que tuvo un grado 5. La neutropenia fue el efecto secundario grado 3-4 más frecuente y que hay que tener en cuenta.

Tras los resultados del estudio pivotal, epcoritamab en monoterapia fue aprobado por la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con LDCBG en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. Actualmente, en esta indicación, compete con otros 3 productos: la terapia CAR-T (para aquellos pacientes que no la hayan recibido previamente), el glofitamab, otro AcBs, y el loncastuximab, un anticuerpo monoclonal antiCD19 conjugado.

Ninguno de estos tratamientos se ha comparado entre si directamente. Los datos más maduros los tenemos con la terapia CAR-T. En el ensayo pivotal con axi-cel, el ZUMA-1, la tasa de RG fue del 83 % y la de RC del 58 % (9). Los últimos datos publicados tienen ya una mediana de seguimiento de 63 meses y la SG a 5 años fue del 42,6 %, sin aparición de nuevos efectos adversos inesperados (12). Los problemas bien conocidos de la terapia CAR-T son su toxicidad (el SLC y los ICANS), y el retraso en la disponibilidad del producto,

ya que su obtención y manufactura suele precisar entre 3-4 semanas. Además, todavía hay pocos centros en España acreditados para su uso.

Los datos de glofitamab son muy similares a los del epcoritamab en cuanto a eficacia y toxicidad, en el ensayo pivotal (19) con 154 pacientes con LBCG de características similares a los del epcoritamab, la tasa de RG fue de 52 % y de RC 39 %, siempre teniendo en cuenta que hablamos de comparaciones indirectas. Los efectos secundarios también fueron similares. La diferencia fundamental es que el glofitamab se administra por vía endovenosa, en ciclos de 21 días, hasta un máximo de 12 ciclos, es decir, se trata de un tratamiento finito.

El loncastuximab, es un anticuerpo monoclonal anti-CD19 humanizado conjugado con tesirina, una pirrolobenzodiazepina. En el ensayo fase II *LOTIS-2*, se trataron 145 pacientes con LDCBG R/R. El tratamiento se infundió por vía intravenosa cada 21 días hasta 12 ciclos, o si se consideraba beneficioso para el paciente, de forma indefinida hasta progresión o toxicidad inaceptable. Consiguieron RC el 24 % de los pacientes, inferior a los resultados obtenidos con AcBs. Con una mediana de seguimiento de 7,8 meses, la mediana de duración de la respuesta fue de 13,4 meses. (18). Los efectos adversos más frecuentes fueron: aumento de los niveles de gammaglutamil transferasa (40 %), neutropenia (40 %), trombocitopenia (33 %), astenia (37 %), anemia (26 %) y edema (periférico 20 % o derrame pleural 10 %). Una de las preocupaciones de su uso, como de cualquier anticuerpo anti-CD19, es que puede comprometer el tratamiento posterior con terapia CAR-T, que también utiliza en antígeno CD19 como diana.

CONCLUSIÓN

Por todo lo comentado previamente, consideramos que epcoritamab es un fármaco eficaz en una población de pacientes con LBCG de mal pronóstico, incluidos los que han recaído a la terapia CAR-T, y con una buena tolerancia, aunque se han de conocer sus efectos secundarios, especialmente el SLC, que es el más frecuente, para manejarlos adecuadamente.



Se administra de forma subcutánea en ciclos de 28 días (con escalada de dosis en el primer ciclo), hasta progresión o toxicidad inaceptable.

En opinión de la SEHH, la relación beneficio / riesgo de epcoritamab en monoterapia se considera FAVORABLE para el tratamiento de:

Pacientes adultos con linfoma B de célula grande en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* (2002) 346:235-242. Doi: 10.1056/nejmoa011795
2. Offner F, Samoilova O, Osmanov E, Eom HS, Topp MS, Raposo J, et al. Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL. *Blood*. 2015;126(16):1893-901. doi: 10.1182/blood-2015-03-632430
3. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong, Zhu J, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285-1295. doi: 10.1200/JCO.18.02403.
4. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, Scott DW, Zhang Q, Jurczak W, et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1317-1328. doi: 10.1200/JCO.20.01366.
5. Vitolo U, Trneny M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3529-3537. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3402.
6. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* (2022) 386(4):351-363. Doi: 10.1056/nejmoa2115304
7. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* (2010) 28(27):4184-4190. Doi:10.1200/jco.2010.28.1618
8. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* (2017) 130(16):1800-1808. Doi:10.1182/blood-2017-11-817775
9. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR Tcell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* (2017) 377(26):2531-44. Doi: 10.1056/nejmoa1707447
10. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* (2019) 380(1):45-5. Doi:10.1056/nejmoa1804980
11. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagenemaraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* (London, England) (2020) 396(10254):839-5. Doi:10.1016/s0140-6736(20)31366-0

12. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023 May 11;141(19):2307-2315. doi: 10.1182/blood.2022018893. PMID: 36821768
13. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* (2022) 386(7):640-654. doi: 10.1056/NEJMoa2116133
14. Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed by Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. *Blood* (2021) 138 (Supplement 1):91. doi: 10.1182/blood-2021-147913
15. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* (2022) 386(7):629-639. doi:10.1056/nejmoa2116596
16. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* (2020) 21(7):978-988. doi: 10.1016/s1470-2045(20)30225-4
17. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* (2020) 38(2):155-165. doi: 10.1200/jco.19.00172
18. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeschna KM, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):790-800. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00139-X.
19. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, Khan C, Wróbel T, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2220-2231. doi: 10.1056/NEJMoa2206913. Epub 2022 Dec 11. PMID: 36507690
20. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 2023 Apr 20;41(12):2238-2247. doi: 10.1200/JCO.22.01725.
21. Gonzalez Barca E. Developing New Strategies for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Med*. 2023 Nov 28;12(23):7376. doi: 10.3390/jcm12237376.

22. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048-58. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229.